

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BS

(11)Publication number : 05-009114

(43)Date of publication of application : 19.01.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/12
A61K 31/12
A61K 31/12
A61K 31/12
A61K 31/12

(21)Application number : 03-211973

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.08.1991

(72)Inventor : HAYAKAWA MICHIIKO
IKEDA HITOSHI

(30)Priority

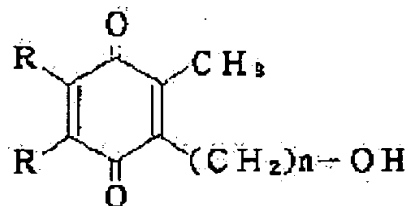
Priority number : 40222874 Priority date : 29.08.1990 Priority country : JP

(54) PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETIC COMPLICATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a safe preventive and therapeutic agent useful for diabetic complications such as nephritis, retinitis, neuropathy, arteriosclerosis, thrombosis, cataract, iritis and gangrene caused by superoxide dismutase produced from saccharified proteins in the body of a patient suffering from diabetes.

CONSTITUTION: A safe preventive and therapeutic agent for diabetic complications, containing a compound expressed by the formula [R is methyl or methoxy or two groups R are bonded to form one butadienylene; (n) is an integer of 4-22, preferably 7-15, especially 9-13] or its hydroquinone derivative, e.g. idebenone [2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone] as an active ingredient and having low toxicity. The aforementioned compound can orally or parenterally be administered in various dosage forms such as a tablet, a granule, a capsule, an injection or a suppository to patients suffering from diabetes. The normal dose of the aforementioned agent for an adult is 0.1-500mg, preferably 5-200mg per day in the case of oral administration.



* NOTICES *

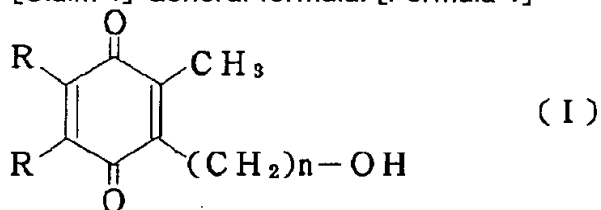
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula. [Formula 1]



[— among a formula, respectively, a methyl group or a methoxy machine is shown, or two R joins together, R shows the butadienylene group of a piece, and n shows the integer of 4–22]
 Prevention / medical treatment agent of the diabetes nature complication resulting from the super oxide which comes out and produces the compound expressed or its hydroquinone object from saccharification protein in the diabetic body made into an active principle.

 [Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to prevention / medical treatment agent of a diabetes nature complication.

[0002]

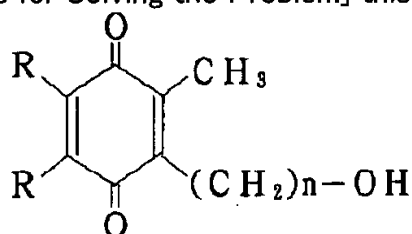
[Description of the Prior Art] Generally, by the diabetic, saccharification of the protein like a non-enzyme by the hyperglycemia is accelerating, and, on the other hand, various diabetes nature complications, such as arteriosclerosis, ****, and *****, are caused. These complications are considered in possibility of originating in the endothelial cell obstacle by super oxide. However, the relation between that there is much saccharification protein and generation of super oxide is not solved.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] As a result of taking lessons from a super oxide production mechanism and a super oxide production inhibitor and inquiring wholeheartedly from such a viewpoint, this invention persons found out that 1 expressed with that super oxide generates according to the autoxidation of saccharification protein and a general formula (I), 4-benzoquinones, and the hydroquinone object of those had super oxide production depressant action, and completed this invention.

[0004]

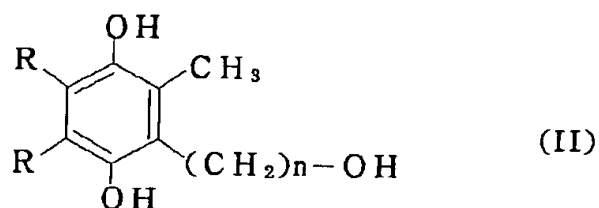
[Means for Solving the Problem] this invention is a general formula. [Formula 2]



[— among a formula, respectively, a methyl group or a methoxy machine is shown, or two R joins together, R shows the butadienylene group of a piece, and n shows the integer of 4–22] It is related with prevention / medical treatment agent of the diabetes nature complication resulting from the super oxide which comes out and produces the compound expressed or its hydroquinone object from saccharification protein in the diabetic body made into an active principle.

[0005] 7–15 are desirable the inside n of the compound expressed with the aforementioned general formula (I), and 9–13 are more desirable. As an example of representation of a compound expressed with a general formula (I), IDEBENON [2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxy desyl)-1, and 4-benzoquinone] is mentioned.

[0006] The hydroquinone object of a compound expressed with the aforementioned general formula (I) is a general formula. [Formula 3]



(— each sign is the above and this meaning among a formula It is the compound expressed with). In addition, since the interconversion of the compound expressed with a general formula (I) and its hydroquinone object (II) can be carried out under physiological conditions, these compounds of each other are considered as an equivalent compound in pharmacology. Generally, the direction of a quinone compound (I) tends to deal with a hydroquinone object (II) in order to tend to oxidize chemically.

[0007] if it hits using as a prevention / medical treatment agent of a diabetes nature complication which described above the compound expressed with the aforementioned general formula (I) — the very thing — according to a well-known method, it is various pharmaceutical forms, such as a tablet, a granule, a capsule, an injection agent, and a suppository, and a diabetic can be medicated taking-orally-wise or parenterally Although the amount of medication is different with the kind of object disease, a symptom, etc., generally in the case of internal use, 0.1mg – 500mg per day is 5mg – 200mg preferably in an adult.

[0008] Prevention / medical treatment agent of the diabetes nature complication of this invention is used for prevention and medical treatment, such as **** resulting from the super oxide produced from the saccharification protein in a diabetic, *****, neuropathy, arteriosclerosis, thrombosis, a cataract, iritis, and ****.

[0009]

[Example] The following examples of an experiment and examples explain an operation and embodiment of this invention concretely.

The example of experiment 1 refining man fibrinogen was ****(ed) with the glucose, and the saccharification fibrinogen was produced. IDEBENON was added to this, and in order to see the amount of generation of super oxide, the wavelength of 550nm, 37 degrees C, and the absorbance change for 10 minutes were measured by the cytochrome C method. As contrast, the same test was performed only using the nonsugar-ized fibrinogen without using IDEBENON. A result is as given in [Table 1].

[Table 1]

	スーパーオキシド量 (550nmに於ける吸光度変化)	
	10分後	20分後
非糖化フィブリンゲン (300mg/dℓ)	0.0062 ±0.0033	0.0070 ±0.0042
糖化フィブリンゲン (フィブリ ンゲンとして300mg/dℓ)	0.0135 ±0.0041	0.0186 ±0.0040
糖化フィブリンゲン +イデベノン(300ng/mg/ℓ)	0.0010 ±0.0010	0.0020 ±0.0012

Compared with the nonsugar-ized fibrinogen, by the saccharification fibrinogen, there was much generation of super oxide and generation of super oxide was suppressed by addition of IDEBENON.

[0010] The CE-2 powder feed (made in Japanese Clare) which contains 0.05% of IDEBENON in the femaleness KKAY mouse 1 of 24 weeks old of examples of an experiment was given for four weeks, it collected urine for 24 hours, and the amount of albumin excreted into urine was calculated. A result is as given in [Table 2].

[Table 2]

被検 化合物	投与量 mg/kg/日	体重 g	血漿 血糖 mg/dl	尿 中 排 泄 量		
				総蛋白 (P) mg/日	アルブミン(A) mg/日	A/P (%)
対照群	0	39.2 ±2.3	380 ±81	47.6 ±13.9	9.61 ±3.00	20.3 ±4.1
イデベン	90 ±14	39.5 ±2.1	397 ±69	45.3 ±12.7	6.57* ±3.71	13.9** ±3.5

Mean±SD. (例数:12匹) *P<0.05, **P<0.01
投与量は摂取量から求めた。

- 1) KKAマウスは4週齢後、高血糖・尿糖陽性などの重篤な糖尿病状態の発現に加えて、糖尿病性腎症を発症し[ブレイン ベッセルズ(Brain vessels)、24巻、297頁(1987)]、顕著なアルブミン尿を示す。

The sample compound decreased the amount of albumin excretion in urine, and the albumin in urine / total-protein ratio, without influencing the onset and weight increase of a hyperglycemia in a KKAy mouse.

[0011] Example 1 (1) IDEBENON of a tablet 20 g (2) lactose 198g (3) corn starch 40g (4) magnesium stearate Paste made from 2g (1), (2), and the 15g corn starch. The granulation was carried out, a 10g corn starch and (4) were added to this, mixture was compressed with the compressed-tablet machine, and 1000 tablets with a diameter of 5mm which contains (1)20mg per tablet 1 lock were manufactured.

[0012]

[Effect of the Invention] Prevention / treatment agent of the diabetic complication which comes to contain the compound expressed with the general formula (I) used in this invention or its hydroquinone object has low toxicity, it is safe for it, and it is useful to diabetic complication, such as the nephropathy resulting from the super oxide produced from the saccharification protein in a diabetic, a retinopathy, neuropathy, arteriosclerosis, thrombosis, cataract, iritis, and sphacelation.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 5 - 9 1 1 4

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 1 月 19 日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/12	ADP	8413-4C		
	ABL	8413-4C		
	ABX	8413-4C		
	ACV	8413-4C		
	AED	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平 3 - 2 1 1 9 7 3
 (22) 出願日 平成 3 年 (1991) 8 月 23 日
 (31) 優先権主張番号 特願平 2 - 2 2 8 7 4 9
 (32) 優先日 平 2 (1990) 8 月 29 日
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

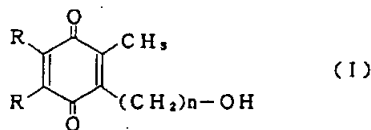
(71) 出願人 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町 4 丁目 1 番 1 号
 (72) 発明者 早川 道彦
 愛知県名古屋市北区清水 5 丁目 27 番地 2
 (72) 発明者 池田 衡
 大阪府東大阪市西岩田 3 丁目 3 番 13 - 7
 12 号
 (74) 代理人 弁理士 岩田 弘 (外 4 名)

(54) 【発明の名称】 糖尿病性合併症の予防・治療剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化 1】



炎、壊疽などの糖尿病性合併症に有用である。

[式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または 2 個の R が結合して一個のブタジエニレン基を示し、n は 4 ~ 22 の整数を示す。] で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する糖尿病性合併症の予防・治療剤。

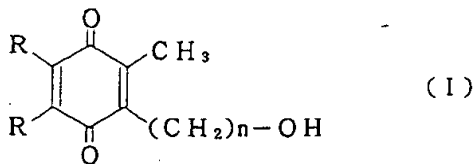
【効果】 一般式 (I) で表される化合物またはそのヒドロキノン体を含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤は毒性が低く、安全であり、糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。〕で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する糖尿病性合併症の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、糖尿病性合併症の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】一般に糖尿病患者では高血糖による非酵素的な蛋白の糖化が亢進しており、一方動脈硬化、腎症、網膜症など種々の糖尿病性合併症が引き起こされる。これらの合併症はスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害に起因する可能性が考えられている。しかしながら、糖化蛋白が多いこととスーパーオキシドの生成との関係は解明されていない。

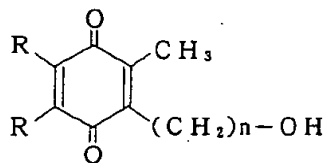
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはこのような観点から、スーパーオキシド産生機構およびスーパーオキシド産生抑制剤につき鋭意研究を行った結果、糖化蛋白の自動酸化によりスーパーオキシドが生成すること、および一般式(I)で表される1,4-ベンゾキノロン類およびそのヒドロキノン体がスーパーオキシド産生抑制作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

【化2】



〔式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。〕で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因

2

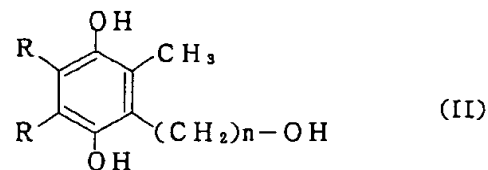
する糖尿病性合併症の予防・治療剤、に関する。

【0005】前記一般式(I)で表される化合物中nは7～15が好ましく、9～13がより好ましい。一般式

(I)で表される化合物の代表例としてはイデベノン〔2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1,4-ベンゾキノロン〕が挙げられる。

【0006】前記一般式(I)で表される化合物のヒドロキノン体は一般式

【化3】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物である。なお、一般式(I)で表される化合物とそのヒドロキノン体(II)とは生理的条件下で相互変換しうることから、これらの化合物は薬理学的に互いに等価化合物として考えられるものである。一般にヒドロキノン体(II)は、化学的に酸化されやすいため、キノン化合物(I)の方が取り扱い易い。

【0007】前記一般式(I)で表される化合物を上記したような糖尿病性合併症の予防・治療剤として用いるにあたっては、自体公知の方法にしたがってたとえば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、座剤など種々の剤型で、糖尿病患者に経口的もしくは非経口的に投与する。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与の場合、一日につき0.1mg～500mg、好ましくは5mg～200mgである。

【0008】本発明の糖尿病性合併症の予防・治療剤は糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因するたとえば腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩炎、壊疽などの予防・治療に用いられる。

【0009】

【実施例】以下の実験例および実施例により、本発明の作用および実施態様を具体的に説明する。

実験例1

精製ヒトフィブリノーゲンをグルコースとともに孵置し糖化フィブリノーゲンを作製した。これにイデベノンを加え、スーパーオキシドの生成量を見るためチクロームC法により波長550nm、37℃、10分間における吸光度変化を測定した。対照として、イデベノンを用いないで、また非糖化フィブリノーゲンのみを用いて同様のテストを行った。結果は〔表1〕に記載のとおりである。

【表1】

	スーパーオキシド量 (550nmにおける吸光度変化)	
	10分後	20分後
非糖化フィブリノーゲン (300mg/dℓ)	0.0062 ±0.0033	0.0070 ±0.0042
糖化フィブリノーゲン (フィブリ ノーゲンとして300mg/dℓ)	0.0135 ±0.0041	0.0186 ±0.0040
糖化フィブリノーゲン +イデベノン(300ng/μg/dℓ)	0.0010 ±0.0010	0.0020 ±0.0012

非糖化フィブリノーゲンに比べて糖化フィブリノーゲンではスーパーオキシドの生成が多く、またイデベノンの添加により、スーパーオキシドの生成が抑制された。

【0010】実験例2

4週齢の雌性KKA⁺マウス¹⁾に0.05%のイデベノンを含むCE-2粉末飼料(日本クレア社製)を4週間与え、24時間蓄尿し、尿中へ排泄されたアルブミン量を求めた。結果は〔表2〕に記載のとおりである。

10 【表2】

被検 化合物	投与量 mg/kg/日	体重 g	血漿 血糖 mg/dℓ	尿中排泄量		
				総蛋白 (P) mg/日	アルブミン(A) mg/日	A/P (%)
対照群	0	39.2 ±2.3	380 ±81	47.6 ±13.9	9.61 ±3.00	20.3 ±4.1
イデベノン	90 ±14	39.5 ±2.1	397 ±69	45.3 ±12.7	6.57* ±3.71	13.9** ±3.5

Mean±SD. (例数:12匹) *P<0.05, **P<0.01
投与量は摂取量から求めた。

- 1) KKA⁺マウスは4週齢後、高血糖・尿糖陽性などの重篤な糖尿病状態の発現に加えて、糖尿病性腎症を発症し[ブレイン ベッセルズ(Brain vessels)、24巻、297頁(1987)]、顕著なアルブミン尿を示す。

被検化合物はKKA⁺マウスにおける高血糖の発症と体重増加に影響することなく、尿中アルブミン排泄量および尿中アルブミン/総蛋白比を減少させた。

【0011】製剤例1

- (1) イデベノン 20g
(2) 乳糖 198g
(3) トウモロコシ澱粉 40g
(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1)、(2)および15gのトウモロコシ澱粉から作ったペーストとともに顆粒化し、これに10gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮

30 して、錠剤一錠当たり(1)20mgを含有する直径5mmの錠剤1000個を製造した。

【0012】

【発明の効果】本発明において用いられる一般式(I)で表される化合物またはそのヒドロキノン体を含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤は毒性が低く、安全であり、糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩炎、壊疽などの糖尿病性合併症に有用である。